

**This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- **BLACK BORDERS**
- **TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- **FADED TEXT**
- **ILLEGIBLE TEXT**
- **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- **COLORED PHOTOS**
- **BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS**
- **GRAY SCALE DOCUMENTS**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 08-040910

(43)Date of publication of application : 13.02.1996

(51)Int.Cl.

A61K 31/565
A61K 9/70

(21)Application number : 07-189005

(71)Applicant : TEISAN SEIYAKU KK

(22)Date of filing : 25.07.1995

(72)Inventor : HIDAKA NAGAFUMI
KATO TOSHIYUKI
UMAGOE OSAMU

(54) PRODUCTION OF STABLE ESTRADIOL-CONTAINING CATAPLASM

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain the subject cataplasm improved in stability.

CONSTITUTION: An acrylic tack agent layer 10-200. μ m thick containing 0.5-5wt.%, based on the tack agent therein, of estradiol or a derivative (E2) is brought to contact bonding to a moisture-permeable or moisture-impermeable film followed by conducting a pharmaceutical manufacturing to obtain the objective cataplasm. This cataplasm has the following characteristics: the moisture content of the E2-contg. tack agent layer is ≤ 0.5 wt.%; virtually containing no polyvinylpyrrolidone; and having no constituent consisting of a knitted fabric comprising hollow fibers. The production process for this cataplasm is made up the following processes: (1) the moisture content of the E2-contg. tack agent layer is brought to ≤ 0.5 wt.%; and (2) the cataplasm manufactured pharmaceutically while retaining the aforementioned moisture content is put to moistureproof packaging.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 23.08.1995

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number] 2774257

[Date of registration] 24.04.1998

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2000 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平8-40910

(43) 公開日 平成8年(1996)2月13日

(51) Int.Cl.⁶

A 6 1 K 31/565

9/70

識別記号

3 4 1

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

審査請求 有 請求項の数 6 O L (全 7 頁)

(21) 出願番号

特願平7-189005

(62) 分割の表示

特願平2-117051の分割

(22) 出願日

平成1年(1989)6月28日

(71) 出願人 000215844

帝三製薬株式会社

東京都中央区日本橋本町2丁目1番5号

(72) 発明者 日高 修文

東京都立川市高松町1-100 帝三製薬株式会社立川工場内

(72) 発明者 加藤 俊幸

東京都立川市高松町1-100 帝三製薬株式会社立川工場内

(72) 発明者 馬越 治

東京都立川市高松町1-100 帝三製薬株式会社立川工場内

(74) 代理人 弁理士 前田 純博

(54) 【発明の名称】 安定なエストラジオール含有貼付剤の製造法

(57) 【要約】

【課題】 安定性の改善されたエストラジオール含有貼付剤の製造方法を提供する。

【解決手段】 厚みが10乃至200 μ mのアクリル系粘着剤層からなり、該粘着剤層中に粘着剤に対して0.5乃至5重量%のエストラジオール又はその誘導体 (E_2) を含有する粘着剤層を得て、得られた E_2 含有粘着剤層と水分不透過性又は水分透過性のフィルムを圧着し、製剤化して貼付剤を得る、該 E_2 含有粘着剤層中の水分含有率が0.5重量%以下で、実質的にポリビニルピロリドンを含むせず、かつ中空繊維からなる編物を構成要素としない安定なエストラジオール含有貼付剤の製造法であって、(1) 該 E_2 含有粘着剤層中の水分含有率が0.5重量%以下とする工程、及び(2) (1) の水分含有率を維持したまま製剤化した貼付剤を防湿包装する工程、を含むことを特徴とする製造法。

B2

【特許請求の範囲】

【請求項1】 厚みが10乃至200 μ mのアクリル系粘着剤層からなり、該粘着剤層中に粘着剤に対して0.5乃至5重量%のエストラジオール又はその誘導体(E₂)を含有する粘着剤層を得て、得られたE₂含有粘着剤層と水分不透過性又は水分半透過性のフィルムを圧着し、製剤化して貼付剤を得る、該E₂含有粘着剤層中の水分含有率が0.5重量%以下で、実質的にポリビニルピロリドンを含むせず、かつ中空繊維からなる編物を構成要素としない安定なエストラジオール含有貼付剤の製造法であって、(1)該E₂含有粘着剤層中の水分含有率を0.5重量%以下とする工程、及び(2)(1)の水分含有率を維持したまま製剤化した貼付剤を防湿包装する工程、を含むことを特徴とする製造法。

【請求項2】 水分含有率を0.5重量%以下とする工程が、E₂含有粘着剤層又は製剤化した貼付剤を緩やかな条件下で加温する工程である請求項1記載の製造法。

【請求項3】 防湿包装が、貼付剤を40℃、75%RH、3ヶ月以上経過後、その粘着剤層中の水分含有率が0.5重量%以下である請求項1記載の製造法。

【請求項4】 防湿包装が、厚みが8 μ m以上のアルミニウム箔又はアルミニウム蒸着である請求項3記載の製造法。

【請求項5】 水分含有率を0.5重量%以下とする工程により、同時に粘着剤層中の粘着剤に対する残留溶媒の量が100ppm以下とする請求項1記載の製造法。

【請求項6】 貼付剤の大きさが、5cm²乃至100cm²である請求項1記載の製造法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は更年期障害、骨粗鬆症、アルツハイマー痴呆症等の閉経後の女性に多く観察される障害の予防、及び改善に有用なエストラジオール含有貼付剤の製造法に関する。

【0002】

【従来の技術】閉経後の女性に多く観察される更年期障害、骨粗鬆症、アルツハイマー痴呆症等の原因として閉経に伴う卵胞ホルモンの減少が重要視されており、エストラジオール、エストリオール及びそれらの誘導体が主として経口剤、注射剤として臨床に応用されている。

【0003】しかしながら卵胞ホルモンは多用すると子宮体癌の増加等の副作用があるために使用に際しては必要最小限の投与量で可能な限り生物学的利用率(以下BAと略す)を高め、しかも薬物血中濃度が安定的に維持されることが望まれている。

【0004】臨床応用されている各種の卵胞ホルモン中、エストラジオールは本来生体内で合成され利用されている、いわゆる天然型卵胞ホルモンの1つであり、薬理的にも活性が高く安全性の面からも医薬品として使用するのに最も適した卵胞ホルモンと考えられているにも

かわらず、ほとんど使用されていない。その理由はエストラジオールは経口投与したときには消化管及び肝臓ですみやかに代謝されてしまうためBAが低くなることによる。必要な薬物血中濃度を維持するためには多量のエストラジオールの投与を必要とするが、その場合同時に多量の有害な代謝物を血中に副生することを意味しており好ましくない。

【0005】エストラジオールは経皮投与することによりBAを著しく改善でき、しかも安定した薬物血中濃度を維持できる。

【0006】エストラジオール及びそのエステル等の誘導体が経皮吸収されることは公知であり、特公昭46-5427号公報、特開昭57-154122号公報等に開示されている。特に、特開昭57-154122号公報に示された貼付剤はBAの向上、薬物血中濃度の安定化という点で秀れている。しかしながらエストラジオール含有貼付剤は閉経に伴って起る卵胞ホルモンの減少を補うものであり、治療期間は数ヶ月乃至数年に及ぶものであるから、患者のコンプライアンスが高いこともまた必須の要件である。特に貼付剤の場合、貼付時の違和感、皮膚カブレの発生が最も大きな問題点であるにもかかわらず、従来の技術ではこの点に対する配慮が不十分であった。

【0007】

【発明が解決しようとする課題】上述のように、従来技術においては、患者のコンプライアンスの比較的高い経口剤の場合にはBAが低く、副作用発生が深刻であり、BAが高く、薬物血中濃度も安定している経皮吸収型貼付剤においては違和感があり、皮膚カブレが発生するという問題があった。

【0008】本発明の目的はBAが高く、薬物血中濃度も安定しており、かつ従来のエストラジオール経皮吸収型貼付剤の欠点である違和感、皮膚カブレを顕著に改善して患者コンプライアンスの高いエストラジオール含有貼付剤の製造法を提供することにある。

【0009】従来技術の欠点のひとつである違和感を改善するためには、貼付剤の柔軟性を出来るだけ高め、そのサイズを小さくすることが望ましい。しかしながら、柔軟性をあまりに大きくすると貼付剤の取扱いが著しく困難となり実用性に欠けることとなる。また、貼付剤のサイズは薬物の吸収量即ち、薬物血中濃度と比例関係にあるから、必要な薬物血中濃度が決まっている場合、貼付剤のサイズを小さくするためには何らかの薬物の経皮吸収性を高める手段が必須となる。そして、そのために薬物の経皮吸収性を高める目的で吸収促進剤を使用すると、かえって皮膚カブレを助長することが多いという問題がある。一方、皮膚カブレを改善するためには、従来から粘着剤の種類を適宜選択し、粘着剤中の残留モノマーや残留溶媒を少なくすることなどが検討されているが、根本的には、貼付剤の水分蒸散性や酸素、炭酸ガス

等の通気性を高めることが望ましい。しかしながら、単に水分蒸散性や酸素等の気体透過性を高めることも貼付剤の密封性を減少させ、結果として薬物の経皮吸収性を減少することがある。

【0010】本発明者らは、かかる課題に対して様々な角度より鋭意検討した結果本発明に到達した。

【0011】

【課題を解決するための手段】即ち、本発明は厚みが10乃至200 μ mのアクリル系粘着剤層からなり、該粘着剤層中に粘着剤に対して0.5乃至5重量%のエストラジオール又はその誘導体(E_2)を含有する粘着剤層を得て、得られた E_2 含有粘着剤層と水分不透過性又は水分半透過性のフィルムを圧着し、製剤化して貼付剤を得る、該 E_2 含有粘着剤層中の水分含有率が0.5重量%以下で、実質的にポリビニルピロリドンを含むせず、かつ中空繊維からなる編物を構成要素としない安定なエストラジオール含有貼付剤の製造法であって、(1)該 E_2 含有粘着剤層中の水分含有率を0.5重量%以下とする工程、及び(2)(1)の水分含有率を維持したまま製剤化した貼付剤を防湿包装する工程、を含むことを特徴とする製造法である。

【0012】本発明の粘着剤層の粘着剤としては、従来から貼付剤等に用いられる公知のアクリル系粘着剤を用いることができるが、なかでも生物学的安全性の高い

(1)炭素数4以上のアルキル基の(メタ)アクリル酸アルキルエステルを少なくとも80~98モル%、

(2)アクリル酸及び/又はメタアクリル酸又はそれらのアルキルエステル2~20モル%を主成分として共重合したアクリル系粘着剤が好ましい。

【0013】本発明においては、かかるアクリル系粘着剤層中に、特定量のエストラジオール又はその誘導体を含有せしめる。

【0014】かかるエストラジオール又はその誘導体とは、天然型卵胞ホルモンと合成卵胞ホルモンおよびそれらの誘導体をいい、例えばエストラジオール、安息香酸エストラジオール、ジプロピオン酸エストラジオール、吉草酸エストラジオール、エチニルエストラジオール等があげられる(以下、本発明においてはこれらエストラジオールを E_2 と略称する)。

【0015】本発明においては、かかる E_2 をアクリル系粘着剤層中に、粘着剤に対して0.5乃至5重量%含有せしめる。ここで粘着剤とは、溶媒等を除外した粘着剤の固形分をいう。

【0016】アクリル系粘着剤層中の E_2 の濃度は最後に得られる E_2 含有貼付剤の経皮吸収性に重要な要因であり、0.5重量%未満では十分に高い経皮吸収性を得ることができず、0.5重量%以上、濃度が高まるにつれて、3.0重量%近傍まではほとんど比例的に経皮吸収性は高くなる。しかし、3.0重量%より大きい濃度となると経皮吸収性は漸減し、約5重量%を超える濃度

では不十分な程度まで低下する。これは粘着剤層内で E_2 の凝集およびそれに伴う結晶化が起こることと関係している。

【0017】しかも本発明者らは、粘着剤層内の E_2 の濃度を0.5重量%乃至0.5重量%とした貼付剤をアルミ袋等公知の貼付剤等の包装形態として保存した貼付剤であっても経皮吸収性が不十分であったり、またもっと深刻な問題は経皮吸収性が大幅に変動することを多く経験した。

【0018】本発明者らは、 E_2 の経皮吸収性を高め、かかる経時変化を防ぐ手段について鋭意検討した結果、 E_2 の結晶化が外気の湿度によって顕著に変化することを発見し、それを防ぐ手段について鋭意検討した。その結果、(1)アクリル系粘着剤の平衡水分率は温湿度によって変化するが通常の室温状態では0.7~1.5%であること、またアクリル系粘着剤を製造する工程の一部で少量の水を使用することもあり、その場合には該アクリル系粘着剤を塗工、乾燥して粘着剤層を得る時の乾燥条件が緩和であると得られる粘着剤層中の水分率は2.0%を超えることがあることを見出した。そして、かかる水分率の粘着剤層を用いる限り、得られた貼付剤をいかにアルミ包装等で2重、3重に防湿包装しても E_2 の結晶化を防ぐことはできず、しかも水分率が異なるとその程度に応じて結晶化の程度も速度も異なるので経皮吸収性のバラツキの原因となるのである。

【0019】医療用貼付剤は長期間に亘って、安定した経皮吸収性を与え、安定した薬物血中濃度を示し、同等の薬効を発現することが必須要件である。しかしながら、一定の生産条件で作ることによって粘着剤層中の水分含有率を一定に管理して製剤ロット間のバラツキを小さく出来ても、製剤の経時的な変化があるため水分率に基く問題の解決にはならない。

【0020】本発明においては、粘着剤層中の水分含有率を0.5重量%以下に低下せしめることによって E_2 の結晶化を起りにくくすることができ、さらに粘着剤層中の E_2 の濃度も5重量%以下、好ましくは3.5重量%以下に低下させて経時的に貼付剤から結晶が析出して吸収性の変化が起るのを防ぐことが可能となった。

【0021】しかしながら E_2 の濃度が0.5重量%未満となると経皮吸収性が極端に低くなり薬効を発現させるのが困難となる。

【0022】したがって本発明においては E_2 濃度は0.5~5重量%、水分含有率は0.5重量%以下を採用するが、好ましくは E_2 濃度(重量%)を C_E で表わし、水分率(重量%)を C_W とするととき $C_W \leq 0.6 - 0.1 \times C_E$ (但し C_W は0.5以下)で表わされる水分含有率を採用するとき非常に安定した貼付剤とすることができる。

【0023】本発明の粘着剤中には実質的にポリビニルピロリドン(以下PVPと略す)は含有されない。即

ち、 E_2 を含有するアクリル系粘着剤は酢酸エチル等の溶媒に溶解させた溶液を通常の方法で塗工、乾燥して均一な厚みの粘着層となすが、該溶液中にPVPを含有せしめると、溶液がゲル化し、流動性がなくなり、均一な塗工をするのが極めて困難となり、特別な装置や、作業方法が必要となる。しかしPVPを含有しないで E_2 を含有するアクリル系粘着剤の溶液は良好な流動性があり、通常の塗工条件で均一な粘着層を得ることができる。

【0024】本発明においては、このように特定量の E_2 を含有するアクリル系粘着剤溶液を通常のコーティングマシンで塗布、乾燥し、溶媒を除いてその厚みが10乃至200 μm で特定量の E_2 を含有する粘着剤層を得る。

【0025】該粘着剤層の厚みは貼付剤の柔軟性、及び気体透過性と関係する。また得られた粘着剤層の粘着力とも関係する。ヒトの皮膚に貼付する時、十分な粘着力を付与するためには該粘着剤層の厚みは最低10 μm は必要であり、好ましくは20 μm 以上である。一方、この粘着剤層の厚みが増加するとまず残留溶媒が増加して皮膚刺激性が悪化する。また気体や水分蒸発性が減少するので、この点でも皮膚カブレの原因となりやすい。さらに貼付剤としてヒトの皮膚に貼付した時に、この粘着剤層の断面にゴミが粘着し外見上好ましくない。かかる理由から粘着剤層の厚みは200 μm 以下である。好ましくは100 μm 以下である。

【0026】本発明の水分不透過性又は水分半透過性のフィルムとは、例えば、そのようなフィルムの材質としては、ポリエチレン、ポリプロピレン、塩化ビニル、ナイロン、EVA等があげられるが、アクリル系粘着剤に対する圧着性の点から、ポリエステル、なかでも主としてポリエチレンテレフタレートからなるフィルム等が好ましい。

【0027】また、かかるフィルムの厚みは、0.5乃至6 μm が好ましく、なかでも厚みが1.0乃至4 μm のポリエチレンテレフタレートのフィルムを用いた場合には、適度な引張り強さ、柔軟性と適度な気体及び水分透過性を持ち好ましい。

【0028】かくして、特定の厚みで、かつ特定量の E_2 を含有するアクリル系粘着剤層の皮膚に接する面と反対側の面に水分不透過性又は水分半透過性のフィルムを圧着して該粘着層中の粘着剤に対して水分含有率を0.5重量%以下となしたものは本発明のエストラジオール含有貼付剤とすることができる。

【0029】本発明により得られたエストラジオール含有貼付剤は、例えば大きさ5 cm^2 乃至100 cm^2 であり、正方形、長方形、円形、楕円形状等の任意の形状に裁断したのち医薬品として使用できる。

【0030】本発明においては粘着剤層中の水分含有率を0.5重量%以下とすることが必須であるが、そのよ

うな方法としては、

① 本発明で使用するエストラジオール含有のアクリル系粘着剤層を作る乾燥工程において、十分な温度と時間をかけて（緩和な条件下で）該粘着剤層中の水分含有率を0.5重量%以下とした後、吸湿を避けるため、すばやく製剤化してアルミ袋等の防湿袋中に包装するか、除湿された環境下においてアルミ袋等防湿袋中に包装する方法；

② 一旦、通常の方法で得た粘着剤層をそのまま又は加工後、減湿環境下、40～80℃という緩和な加温下、または減圧下において水分含有率を0.5重量%以下とした後、アルミ袋等の防湿袋中に包装する方法；

③ 製剤化した貼付剤を減湿環境下、40～80℃という緩和な加温下、または減圧下において水分含有率を0.5重量%以下とした後、アルミ袋等の防湿袋中に包装する方法；

④ 製剤化した貼付剤をシリカゲル、アルミナ、燐化合物等公知の乾燥剤と共にアルミ袋等の防湿袋、箱等に保存する方法

等が採用できる。上述の①、②、③の方法を採用した時は製造時に折角水分含有率を0.5重量%以下としておいたにもかかわらず、医療用貼付剤は種々の温湿度下や応力下におかれるため、わずかの透湿が起りやすく品質のパラツキを生じやすい。

【0031】本発明の目的は臨床上安心して使用できる安定な貼付剤を与えることにあり、そのためには貼付剤が通常経時する室温条件、短期的には温度約-20乃至35℃、湿度約20乃至90%RHになる条件においても水分率は0.5重量%以下であることが望まれる。医薬品においては、このような条件を短期的に評価する温湿度条件として40℃、75%RHが採用されるが、本発明の貼付剤は40℃、75%RHで3ヶ月以上経時しても水分率が0.5重量%以下となることが望まれる。そのため本発明の貼付剤は水分率を下げて生産したので、さらに防湿包装されなければならない。

【0032】医薬品や食品等は通常、包材にて袋にいれられる。包材を選ぶときの基準は空気、水分等の必要性を考慮するが通常で、その必要性がないときはコスト的に有利なポリエチレン、ポリプロピレン、POC等が採用される。しかし、本発明の E_2 含有貼付剤は防湿包装されなければならない。

【0033】防湿包装材料としては公知の通りアルミニウム箔やアルミニウム蒸着を施したプラスチック包材であり、プラスチックとしてはテフロン、ポリ塩化ビニリデン、ポリエチレン、高密度ポリエチレン、ポリイソブチレン、ブチルゴム、塩酸ゴム等が好ましいのであるが、本研究者らの検討結果では、ここで使用するアルミニウム箔又はアルミニウム蒸着のアルミニウムの厚みが重要であった。包装材料は通常外観の美しさ、手触りに加えて経済性を考えて設計されたアルミニウムの厚みは

7 μm 以下が多いが、本発明の目的上はアルミニウムの厚みは8 μm 以上、より好ましくは9 μm 以上が好ましかった。防湿包装の別の形態ブリキ等の缶入り包装であるが、持運びに不便であり、経済的にも問題がありあまり推奨できない。

【0034】貼付剤による貼付部位の皮膚カブレの原因としては粘着剤層中に残存する残留溶媒にある。即ち粘着剤層を作るのに使用した各種の有機溶媒が得られた粘着剤層中に残留することは知られているが、この残留溶媒の量の調整が皮膚カブレの低減に重要である。本発明者等の検討では、皮膚カブレを有意に少なくするにはこの残留溶媒の量は粘着剤に対して100ppm以下、好ましくは50ppm以下とすることが望ましいが、本発明の水分含有率を低下させるために上述の①、②、③、④の方法を用いることにより残留溶媒も同時に低下させることができ好ましい。

【0035】本発明の貼付剤は必要に応じて吸収助剤、溶解助剤、拡散助剤、充填剤などを含有していてもよい。

【0036】本発明で用いられる吸収助剤又は拡散助剤としては、例えばラウリル硫酸ナトリウム、ドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウム、アルキルジフェニルエーテルジスルホン酸ナトリウム、ジオクチルスルホコハク酸塩、ポリオキシアルキルフェニルエーテルサルフェートアンモニウム塩などの界面活性剤；エタノール、グリセリン、ジエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、高級脂肪酸アルコールなどのアルコール類；ジメチルスルホキシド及びアルキルメチル誘導体；サリチル酸、尿素、ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド、ラノリン、アラントイン、スクアレン、カーボボール、ジイソプロピルアジベート、ピログルタミン酸ラウリルエステル、エチルラウレート、ニコチン酸メチル、ソルビトール及びポリビニルピロリドン、ドデシルピロリドン、メチルピロリドンのようなピロリドン誘導体、オリーブ油、ヒマシ油、流動パラフィン、ワセリン、ゼラチン、アミノ酸、ニコチン酸ベンジル、1-メントール、カンファー、ドデシルアザシクロヘプタン-2-オンなどを用いることができる。

【0037】充填剤としては水、酸化チタン、炭酸カルシウム、石コウ、ケイ酸カルシウム、ケイ酸アルミニウム、珪藻土、カーボンブラック、ベンガラ、各種の顔料、流動パラフィン、ワセリン、乳糖、香料、脱臭剤、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリエステル、ポリスチレン等の合成樹脂の粉末や成形物等を挙げることができる。

【0038】即ち、本発明の貼付剤は長期間安定した品質を維持することができる、安全性の高いエストラジオール含有貼付剤である。

【0039】本発明のかかる製剤が十分に経皮吸収性を

与えるためには患者に製剤を貼付したときには製剤中の水分含有率が早急に0.9%以上、好ましくは1.0%以上になるように密封性を保たれることが望ましいが、本発明の貼付剤は十分な密封性を与えることもでき、従って貼付時に、そのような水分率を保持することができる。

【0040】

【実施例】以下に実施例をあげて、本発明をさらに詳細に説明する。実施例及び参考例中の部は重量部を示している。

【0041】[参考例1]

アクリル系粘着剤溶液

2-エチルヘキシルアクリレート97.4部、メタアクリル酸2.5部、ポリエチレングリコール（重合度14）ジメタクリレート0.1部、過酸化ベンゾイル1.0部および酢酸エチル100部を還流冷却機、かきまぜ機を有する反応容器に仕込み窒素雰囲気下60℃でゆっくり攪拌しながら9時間重合を続けた。重合添加率は99.9%であった。

【0042】得られた重合体溶液に酢酸エチル500部を加えて固形分濃度を約20%に調節して粘着剤溶液を得た。

【0043】[実施例1] 参考例1で得たアクリル系粘着剤溶液100部にエストラジオール（E₂）0.5部をメタノール15部に溶解した液全量を加え、さらに酢酸エチル25部を加えて攪拌して均一なドープを得た。該ドープをシリコンコートした離型紙の上に乾燥後の厚みが40 μm となるように塗工し、90℃で1分間、120℃で2分間乾燥してE₂ 2.5重量%含有する粘着剤層を得た。

【0044】得られた40 μm の粘着剤層中の残留溶媒は、123ppmであり、水分含有率は0.7重量%であった。

【0045】得られた40 μm の粘着層の片面全面に厚さ3.5 μm のポリエチレンテレフタレートフィルムを圧着し、貼付剤原反を得た。貼付剤原反を大きさ5cm²に裁断したのち以下の通りの方法で減湿させ、包装した。即ち、真空乾燥器中で圧力約5mmHg以下のものと24時間加温し、真空乾燥器から取出し後は吸湿を避けながらアルミニウム箔の厚み12 μm であり、ポリエチレンがラミネートされたアルミニウムの袋に入れヒートシールした。

【0046】かくして得られた貼付剤中E₂含量は粘着剤に対し、2.5重量%であり、粘着剤層に対する水分含有率0.15重量%であり、残留溶媒は20ppm以下であった。該貼付剤は医薬品の通常の短期安定性評価条件である温度40℃、湿度75%RHを採用して、該条件下で3ヶ月経過しても水分率は0.15%であった。

【0047】この40℃、75%RHで3ヶ月経過した

貼付剤を電気バリカンで除毛した7週齢、雄のヘアレスラットの背部に貼付し(n=5)、貼付後2時間、4時間、8時間、24時間に採血して血清を分離し血清中の E_2 をラジオイムノアッセイ法で測定した。

【0048】血中濃度の結果を最高血中濃度 C_{max} 、及び血中濃度 $v s$ 時間の曲線下面積であるAUCにまとめて表1に示した。

【0049】【実施例2～5、比較例1～5】エストラ

ジオール(E_2)の使用量を変化させたこと、貼付剤原反を裁断後の減湿条件を変化させたことにより、 E_2 濃度及び水分含有率を変えたこと以外は実施例1と同じ操作により貼付剤を得、温度40℃、湿度70%RHで3ヶ月経過させた後ヘアレスラット貼付試験を行った結果を表1に示した。

【0050】

【表1】

貼付剤の評価結果(40℃, 75%RH, 3ヶ月保存)

	粘着剤層組成		血 中 濃 度	
	E_2 濃度 (重量%)	水分含有率 (重量%)	AUC (pg·hr/ml)	C_{max} (pg·hr/ml)
実施例1	2.5	0.15	16362	1491
" 2	0.6	0.36	9375	635
" 3	"	0.27	11112	1018
" 4	"	0.45	8399	691
" 5	4.5	0.10	11852	907
比較例1	0.3	0.10	4106	262
" 2	0.6	0.83	3967	264
" 3	2.5	0.70	5314	319
" 4	4.5	0.65	4722	393
" 5	7.0	0.11	3491	203
" 6	2.5	2.45	1951	94

【0051】表1から、本発明の貼付剤が優れた経時安定性を有し、かつAUC、 C_{max} でも優れた効果を示すことが明らかである。

【0052】【比較例6】実施例1で得た E_2 含量2.5重量%、粘着剤層に対する水分率0.15%の貼付剤を厚み12 μm のポリエチレンからなる袋に入れ40℃で75%RHの条件下に3ヶ月置いたものの水分含有率は2.1%であり、 E_2 が粘着剤層中で凝集しておりヘアレスラットの貼付試験も表1に示す通り、非常に悪いものであった。

【0053】【実施例6】実施例1で得た E_2 含量2.5重量%、粘着剤層に対する水分含有率0.15%の貼付剤をアルミ袋に包装した。このとき実施例1で用いたアルミ箔の厚み12 μm でなく、アルミ箔7 μm の袋を用いてシール幅6mmヒートシールして1袋に1枚ずつの貼付剤のはいったもの20袋を得、40℃で75%RHの条件下で経時的に各回5枚ずつの平均値で水分含有率の変化を調べた。

【0054】1ヶ月後で0.18重量%、2ヶ月後で

0.27重量%、3ヶ月後で0.33重量%、4ヶ月後で0.44重量%であり、バラツキも大きかった。

【0055】【実施例7】実施例1で得た E_2 含量2.5重量%、粘着剤層に対する水分含有率0.17%の貼付剤を実施例6で使用したアルミ袋に入れ、貼付剤とともに乾燥したシリカゲル1gを同封して、実施例6と同じ要領でヒートシールして貼付剤20袋を得た。この貼付剤の粘着剤層の水分含有率の変化を実施例6と同じ要領で追跡したところ4ヶ月後まで水分率は0.15%以下でありバラツキも極めて小さかった。

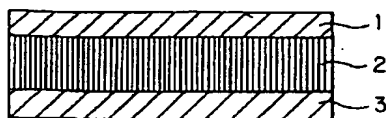
【図面の簡単な説明】

【図1】図1は本発明の貼付剤であって、実施例1で得られた貼付剤の断面図である。

【符号の説明】

1. 裏打ち部材(ポリエチレンテレフタレートフィルム)
2. 粘着剤層
3. 離型紙(貼付剤使用時は剥して捨てる)

【図1】



【手続補正書】

【提出日】平成7年8月23日

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】請求項1

【補正方法】変更

【補正内容】

【請求項1】 厚みが10乃至200 μ mのアクリル系粘着剤層からなり、該粘着剤層中に粘着剤に対して0.5乃至5重量%のエストラジオール又はその誘導体（E₂）を含有する粘着剤層と水分不透過性又は水分半透過性のフィルムを圧着し、製剤化して貼付剤を得る、該E₂含有粘着剤層中の水分含有率が0.5重量%以下で、実質的にポリビニルピロリドン含有せず、かつ中空繊維からなる編物を構成要素としない安定なエストラジオール含有貼付剤の製造法であって、（1）該E₂含有粘着剤層中の水分含有率を0.5重量%以下とする工程、及び（2）（1）の水分含有率を維持したまま製剤化した貼付剤を防湿包装する工程、を含むことを特徴とする製造法。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0011

【補正方法】変更

【補正内容】

【0011】

【課題を解決するための手段】即ち、本発明は厚みが10乃至200 μ mのアクリル系粘着剤層からなり、該粘着剤層中に粘着剤に対して0.5乃至5重量%のエストラジオール又はその誘導体（E₂）を含有する粘着剤層と水分不透過性又は水分半透過性のフィルムを圧着し、製剤化して貼付剤を得る、該E₂含有粘着剤層中の水分含有率が0.5重量%以下で、実質的にポリビニルピロリドン含有せず、かつ中空繊維からなる編物を構成要素としない安定なエストラジオール含有貼付剤の製造法であって、（1）該E₂含有粘着剤層中の水分含有率を0.5重量%以下とする工程、及び（2）（1）の水分含有率を維持したまま製剤化した貼付剤を防湿包装する工程、を含むことを特徴とする製造法である。